

Волоконно-оптические диффузные облучатели биотканей

В.В.Волков, В.Б.Лощенов, В.И.Конов, В.В.Кононенко

Разработаны методики изготовления диффузных рассеивателей лазерного излучения для проведения внутритканевой фототермической терапии. С помощью химических методов травления на дистальном конце кварцевых волокон с сердцевиной 200–600 мкм получены протяженные (длиной до 40 мм) диффузоры, обладающие хорошей однородностью рассеяния. Методом лазерной абляции созданы цилиндрические диффузные рассеиватели с высокой контрастностью эмиссии и однородностью рассеяния в центральной части не хуже 10%. Максимальная протяженность диффузоров, полученных этим методом, составляет 20–25 мм.

Ключевые слова: цилиндрические диффузоры, химическое травление кварцевого стекла, абляция излучением эксимерного лазера, внутритканевая фотодинамическая терапия

1. Введение

Одним из ключевых элементов при проведении фотодинамической терапии является система доставки оптического излучения. Обычно в качестве таких систем используются гибкие оптические волокна диаметром от 200 до 1000 мкм. К медицинским волоконным световодам (ВС) обычно относят все типы световодов, не обладающих токсичностью, обеспечивающих возможность стерилизации дистального конца и обладающих достаточной гибкостью, высокой прозрачностью на сравнительно коротких длинах (до 10 м) и малой степенью лучевой деградации [1]. Как правило, медицинские световоды являются сравнительно широкоапертурными. Материалом сердцевины для таких ВС чаще всего служит кварцевое волокно (SiO_2). Возможно применение и многокомпонентного волокна на основе SiO_2 с включением GeO_2 и других компонентов, которое позволяет получить более высокую числовую апертуру ($\text{NA} \approx 0.5 - 0.7$), меньшие потери и реализовать запись решеток Брэгга. В последнее время широкое распространение получило волокно из полиметилметакрилата, основной особенностью которого является низкая стоимость.

В клинических процедурах, таких как фотодинамическая терапия (ФДТ) и внутритканевая лазерно-индуцированная коагуляция (ЛИК), катетеры с цилиндрическими световыми рассеивающими наконечниками завоевали популярность и широко используются для обеспечения желаемой световой дозы. Цилиндрический диффузный облучатель является гибким световодом с эффективной и компактной системой доставки света, его можно легко вводить через биопсийный канал эндоскопа. Излучение идеально рассеивающего волокна должно быть

однородным, с интенсивностью, не меняющейся на протяжении длины рассеивающего дистального конца и в азимутальном направлении. Диффузор должен формировать симметричный гомогенный цилиндр света. Изменения в плотности облучения относительно ее среднего значения приводят к локальным «горячим» и «холодным» пятнам в распределении света. Возникновение таких неоднородностей может привести к нежелательным эффектам как в ФДТ, так и в ЛИК.

Целью данной работы является создание эффективных диффузных облучателей для освещения полых органов, таких как бронхи, трахея и пищевод, в процессе ФДТ, а также для проведения интерстициальной фототермической терапии внутренних органов.

2. Экспериментальная часть

2.1. Диффузные рассеиватели на основе полимерных волокон

Пластиковое, или полимерное, оптическое волокно опережает стекловолокно по соотношению цена – производительность. Пластиковые световоды способны работать в широком температурном режиме (от -40 до $+85^\circ\text{C}$). Без ущерба для оптических характеристик они могут выдерживать изгиб радиусом до 20 мм и не ломаются даже при радиусе изгиба 1 мм. Такая гибкость позволяет пластиковому световоду с легкостью достигать труднодоступных мест, проникая сквозь большое число достаточно крутых перегибов.

Используя полимерные волокна, путем удаления светотражающей оболочки в нашей лаборатории были изготовлены различные по длине рабочей части цилиндрические диффузные облучатели. Иногда при ФДТ, когда цилиндрические диффузные облучатели используются для освещения полых органов, необходимо осветить только одну сторону органа, т.к. опухоль может быть расположена только с одной стороны. В этом случае применяется диффузный облучатель для бокового освещения [2]. В настоящее время диффузные облучатели на

В.В.Волков, В.Б.Лощенов, В.И.Конов, В.В.Кононенко. Институт общей физики им. А.М.Прохорова РАН, Россия, 119991 Москва, ул. Вавилова, 38; e-mail: vlvlvolkov@yandex.ru, vitali.kononenko@nsc.gpi.ru

Поступила в редакцию 7 апреля 2010 г., после доработки – 28 мая 2010 г.

основе полимерных волокон проходят предклинические испытания в плане лечения глиом головного мозга методом ФДТ в сочетании с хирургией.

2.2. Облучатели на основе отдельно созданных рассеивателей

Рассеивающий наконечник можно создать закреплением трубки из полимера на торце волокна (желательно, чтобы материал трубки имел низкий показатель преломления). Внутреннее пространство трубки заполняется материалом-наполнителем с большим показателем преломления света, чем у самой трубки, чтобы свет распространялся внутри трубки, как в световоде. Кроме того, желательнее, чтобы разница в показателях преломления света у материала трубки и наполнителя была как можно больше (с тем, чтобы при сильном изгибе рассеивающего наконечника излучение не выходило наружу в месте изгиба). Материал наполнителя должен обладать рассеивающими свойствами, т. к. по мере распространения света в трубке часть излучения должна выходить наружу. Коэффициент рассеяния наполнителя следует подбирать в соответствии с длиной рассеивателя. В наших работах в качестве наполнителя использовались эпоксидные смолы, но, в принципе, это может быть и жидкость. Для лучшего рассеяния света в эпоксидную смолу добавлялся микродисперсный оксид титана (зерно менее 1 мкм).

2.3. Цилиндрические кварцевые облучатели, изготовленные химическим методом

При травлении слабыми растворами плавиковой кислоты в смеси с концентрированной серной кислотой на поверхности кварцевого волокна происходит равномерное образование растворимых соединений и его поверхность становится гладкой и блестящей (эффект максимальной кислотной полировки). Более активно на поверхность кварцевого волокна воздействуют фторсодержащие растворы. В этом случае поверхность становится более матовой, шероховатость такой поверхности значительно увеличивается, что приводит к изменению условий полного внутреннего отражения мод, распространяющихся в кварцевом световоде. Как следствие, наблюдается значительное рассеяние световых мод на такой поверхности, что позволяет создать цилиндрический диффузный рассеиватель [3]. В нашей работе мы использовали растворы различной концентрации фторида аммония NH_4F в плавиковой кислоте HF .

Производство рассеивающего наконечника на кварцевом волокне не представляется технически трудной задачей. Для экспериментов изготавливались опытные образцы из стандартных кварцевых волокон цилиндрической формы. Образцы представляли собой различные отрезки ВС длиной 15–20 см, диаметр кварцевой сердцевины в пределах 400–600 мкм, внешний диаметр полимерной оболочки не превышал 900 мкм. Числовая апертура таких ВС для медицинских целей лежит в пределах 0.12–0.37. Число световых мод в этом случае составляет от 15 до 200 тысяч, и, как хорошо известно из литературных данных [4–6], оно квадратично зависит от диаметра кварцевой сердцевины ВС.

Время обработки поверхности кварцевого волокна при комнатной температуре в зависимости от состава раствора варьировалось в пределах 20–80 мин. После воздействия фторидов на поверхность кварцевого волокна образцы промывались в проточной воде и сушились.

Контроль этого процесса и степени шероховатости поверхности осуществлялся визуально при помощи оптического микроскопа.

Нами разработан метод получения диффузных облучателей, позволяющий оптимизировать процессы подготовки и обработки кварцевого волокна с целью достижения однородно рассеивающих цилиндрических поверхностей. Технологический процесс изготовления диффузных облучателей длиной 5–20 мм можно условно разбить на 4 этапа.

На первом этапе с волоконного световода снимается защитная полимерная оболочка без повреждения кварцевой сердцевины. На втором этапе оголенная кварцевая сердцевина ВС опускается в плавиковую кислоту (39 %) либо ее раствор и выдерживается около 10–40 мин. За это время кварцевая сердцевина протравливается примерно на глубину 5–100 мкм, причем воздействие кислоты оказывает эффект, близкий к полирующему. Рассеяние света такой поверхностью сильно неоднородное.

Особенности распространения света в волоконном световоде связаны прежде всего с модовым характером излучения. При изгибах волокна, а также при возникновении поверхностных или объемных дефектов происходит преобразование мод. Потери в светопередаче, связанные с такими дефектами (иначе говоря, рассеяние), обусловлены взаимным преобразованием мод распространения и мод излучения, т. е. мод, для которых не выполняются условия полного внутреннего отражения. Для типичного двухслойного ступенчатого диэлектрического волновода цилиндрического сечения число возбуждаемых мод [4–6] можно оценить из формулы $M \approx 0.5V^2$, где V – безразмерный фактор, называемый характеристической частотой волоконного световода. Число мод, возбуждаемых в данном световоде, квадратично зависит от характеристической частоты, которую, в свою очередь, можно вычислить из формулы $V = NA2\pi a/\lambda$, где $2a$ – его диаметр; λ – длина волны. Например, для стандартного кварцевого ВС диаметром 400 мкм, с числовой апертурой $NA = 0.37$ при $\lambda = 675$ нм число возбуждаемых мод находится в пределах 127 тысяч (каждая из мод проходит свой путь по ВС). Если, например, с помощью плавиковой кислоты протравить на кварцевой сердцевине слой в 50 мкм, т. е. фактически уменьшить диаметр волокна до 300 мкм, то количество возбуждаемых световых мод уменьшится с 127 до 60 тысяч. Общее количество световой энергии, передаваемое световодом, пропорционально количеству возбуждаемых мод. Таким образом, около 40 % световой энергии будет рассеяно переходным участком либо частично преобразовано в другие моды. На рис.1 показана диаграмма распределения интенсивности света, рассеянного поверхностью. Первый интенсивный пик слева соответствует переходному участку, который рассеивает до 40 % проходящей через волновод све-



Рис.1. Диаграмма распределения интенсивности света, рассеянного дистальным концом кварцевого волокна после обработки плавиковой кислотой.

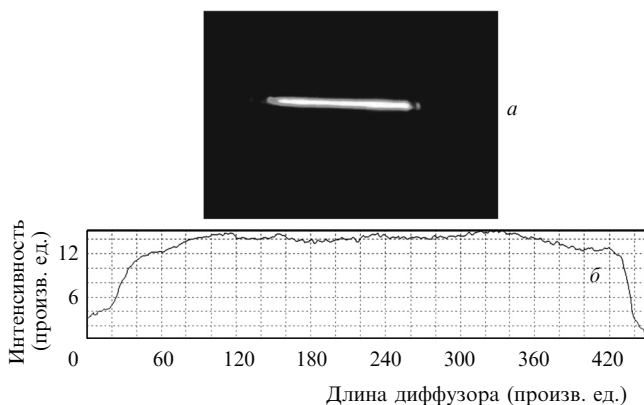


Рис.2. Диффузор длиной 30 мм, изготовленный химическим методом, с неоднородностью рассеяния не более 15 % (а) и интегральное распределение интенсивности света, испускаемого этим диффузором (б).

товой энергии. Правый интенсивный пик соответствует рассеянию выходящих из световода оставшихся мод. Таким образом, на втором этапе при травлении кварцевой поверхности толщина удаленного слоя должна лежать в пределах 5–10 мкм, что приведет к рассеянию от 10 % до 20 % световой энергии на начальном участке диффузора.

Третий этап заключается в обработке травленной поверхности кварцевого волновода раствором фторидов для получения достаточной шероховатости. Четвертый этап завершает технологический процесс создания диффузора химическим методом. После обработки кварцевой сердцевины раствором фторидов часть ВС отрезается алмазным инструментом до нужной длины (30 мм). Затем на кварцевую сердцевину надевается силиконовая трубка диаметром менее 1 мм.

На рис.2,а показан диффузор, изготовленный химическим методом. На первом этапе удалялась полимерная оболочка путем медленного прогрева в пламени с последующим ее сжиганием. После чего оголенная кварцевая сердцевина выдерживалась в плавиковой кислоте около 10 мин, толщина протравленного слоя составила около 10 мкм. Затем поверхность обрабатывалась раствором фторидов. На рис.2,б приведена диаграмма распределения интенсивности света на излучающей поверхности такого диффузора. Диаграмма измерена после третьего этапа. Неравномерность интенсивности света вдоль поверхности составляет около 15 %.

2.4. Диффузоры, изготовленные методом лазерной абляции

Генераторы света УФ диапазона обладают двумя важными преимуществами: их фотоны высокой энергии удаляют материалы без теплового повреждения последних, а короткая длина волны обеспечивает более резкий фокус, что повышает пространственную разрешающую способность. В данной работе представлена методика производства цилиндрических диффузоров на дистальном конце стандартного ВС, состоящего из кварцевой сердцевины диаметром 200–600 мкм и полимерного покрытия. Метод основан на создании микродефектов в кварцевой сердцевине волокна с целью равномерного рассеяния световых мод, распространяющихся по волокну.

В качестве генератора УФ излучения был использован эксимерный лазер серии CL (марка CL-7100), изготовленный в Центре физического приборостроения Инсти-

тута общей физики РАН. Основные параметры КгF-лазера: рабочая длина волны 248 нм, номинальная энергия импульса 0.5 Дж, плотность энергии в пучке не менее 12–16 Дж/см², средняя мощность 40 Вт, длительность импульса 20 нс.

Помимо генератора УФ импульсов, установка включала в себя оптическую скамью, систему корректировки и фокусировки пучка, а также микропроцессор с шаговым двигателем для микроперемещений (с точностью не хуже 1 мкм) испытуемого образца. Дополнительно было разработано специальное устройство крепления волоконного световода, что позволяло при пошаговом перемещении образца на расстоянии до 50 мм сохранять положение фокуса пучка УФ излучения в центре волокна. При помощи двух микрометрических винтов осуществлялось контролируемое смещение волокна в двух взаимно перпендикулярных плоскостях, что давало возможность фокусировать пучок на поверхности центральной части ВС при автоматическом перемещении. Кроме того, была изготовлена маска квадратного сечения размером 70 × 70 мкм для проведения микросверления в волоконном световоде методом абляции. Программное обеспечение микропроцессора позволяло автоматически осуществлять процесс абляции посредством перемещения образца с заданным шагом.

Методом абляции волоконного световода излучением эксимерного лазера с длиной волны 248 нм получены микроотверстия квадратного сечения размером 70 × 70 мкм. Для исследования однородности рассеяния света опытные образцы диффузоров изготавливали при различных экспериментальных параметрах. В качестве таких параметров были выбраны: количество импульсов лазера (L) при фиксированной плотности энергии пучка, шаг перемещения образца (S), расположение отверстий.

При установке минимального шага перемещения $S = 80$ мкм отверстия сливались в сплошную канавку (плотность потока 15 Дж/см²). При таких параметрах абляции кварцевая сердцевина ВС испытывает значительные термические напряжения даже при небольшом (800–1000) количестве импульсов. Термические напряжения приводят к растрескиванию кварцевой сердцевины, а образование крупных и мелких трещин не способствует дальнейшему распространению света по волоконному световоду.

В основном процесс абляции проводился вдоль одной линии, параллельной оси ВС. Кроме того, для исследования радиальной однородности светового потока цилиндрического диффузора были выбраны четыре линии, расположенные параллельно друг другу с поворотом на 90°. На рис.3,а показаны цепочки отверстий, сделанные на боковой поверхности ВС.

При увеличении шага до 200 мкм картина значительно улучшается. Увеличивая количество импульсов до 2000, можно пробивать кварцевую сердцевину насквозь. Если входящее отверстие имеет размер 70 × 70 мкм, то на выходе из кварцевого волокна дефектная область занимает площадь примерно 260 × 260 мкм, т. е. наблюдается перекрытие соседних протяженных дефектных областей, что сопровождается образованием трещин. В этом случае распределение рассеянных световых мод происходит по всем отверстиям, но достаточно неравномерно из-за объемных трещин, вызванных термическими напряжениями. Мы наблюдали картину со сложным спекловым распределением интенсивности. Такая кар-

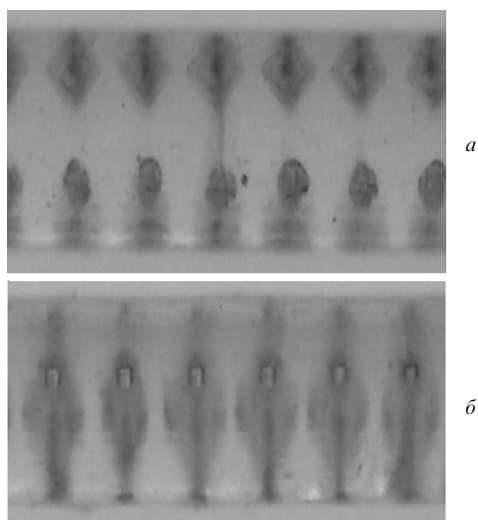


Рис.3. Цепочки отверстий на боковой поверхности ВС, расположенные под углом 90° друг к другу (а), и фрагмент цепочки микроотверстий с шагом 500 мкм (б).

тина является суммарным результатом рассеяния световых мод когерентного излучения на объемных дефектах кварцевой сердцевины, продуцированных процессом абляции, межмодовой интерференции в многомодовом волоконном световоде и интерференции мод рассеяния на межфазных границах микроотверстий.

Рассмотрим еще один диффузор (№ 11), изготовленный методом абляции при дозе облучения $L = 2000$. В отличие от предыдущего случая, шаг между отверстиями был увеличен. Лазерный пучок, пробивая кварцевую сердцевину, создает на выходе протяженные дефекты размером 250×250 мкм и более. Поэтому нами был выбран шаг между микроотверстиями, равный 500 мкм, и получена цепочка микроотверстий из 40 шт. на длине в 20 мм на боковой поверхности ВС. На рис.3,б изображен фрагмент цепочки отверстий.

Площадь фронтального сечения данного волновода составляет около 15.5×10^4 мкм², а площадь фронтальной проекции микроотверстия $\sim 3 \times 10^4$ мкм², что составляет около 20 % от площади ВС. Таким образом, уже на первых нескольких отверстиях происходит интенсивное взаимодействие световых мод с объемными дефектами, что приводит к значительному неоднородному рассеянию (рис.4,а).

На рис.4,б изображена диаграмма распределения интегральной интенсивности световых мод, рассеянных микроотверстиями диффузора № 11. Интенсивное рассеяние света происходит на первых 15–16 отверстиях, затем наступает заметный спад интенсивности. Таким образом, можно заключить, что значения по дозе облучения УФ лазером ($L = 2000$) и по шагу между отверстиями ($S = 500$ мкм) являются предельными при абляции. В последующих экспериментах шаг между отверстиями фиксировали в пределах 500 мкм, а доза УФ воздействия варьировалась от 2000 до 200. Очень важно отметить тот факт, что нарастание интенсивности рассеянного света происходит достаточно резко на первом отверстии на длине 1 мм.

Далее в качестве примера приведено изображение диффузора № 10, полученного при следующих значениях параметров режима абляции: шаг между отверстиями $S = 500$ мкм, плотность потока энергии 12 Дж/см², ко-

личество импульсов $L = 250$. Методом абляции было проделано 40 отверстий на общей длине в 20 мм. Как видно из рис.5,а, образования трещин в процессе абляции не происходит. На рисунке отчетливо видна светящаяся точка в правой части ВС. Это трещина, и она сформировалась до проведения абляции. Визуально картина излучения, полученная от этого диффузора, выглядит достаточно однородной.

Рис.5,б подтверждает равномерность распределения излучательной способности диффузора № 10 по его длине. При исследовании однородности излучательной способности различных отверстий этого диффузора были выявлены определенные закономерности изменения светимости. Диффузор можно условно разбить на три части: начальная часть состоит из пяти отверстий (№ 1–5) и имеет протяженность 2 мм, средняя часть состоит из равномерно рассеивающих свет отверстий общим числом 30 и протяженностью 16 мм, завершающая часть – также из пяти точек. Начальная и оконечная части имеют схожий характер нарастания и спада свечения соответственно.

В начальной части диффузора (отверстия № 1–5) интенсивность свечения между отверстиями возрастает на 40 %, а в области самих отверстий (максимального свечения) – на 20 %–25 %. Для оконечной части диффузора на отверстиях № 36–40 происходит спад интенсивности свечения на 20 %–25 %. В средней части диффузора разброс значений интенсивности пиков находится в пределах $\pm(5\% - 10\%)$. Кроме того, мы исследовали распределение интенсивности свечения отверстий при экранировании трех первых отверстий в начальной части. За-тем такое же исследование провели при экранировании трех последних отверстий (№ 38–40). Эти измерения показали, что экранирование не влияет на характер возрастания и спада интенсивности свечения.

Таким образом, можно сделать следующие выводы. Условия абляции при изготовлении диффузора № 10 являются наиболее приемлемыми. Однородность распределения интенсивности рассеянного света по длине диффузора в центральной части не хуже $\pm 10\%$, причем тенденция незначительного спада интенсивности к конечной части связана с уменьшением количества взаимодействующих световых мод. Возрастание интенсивности на

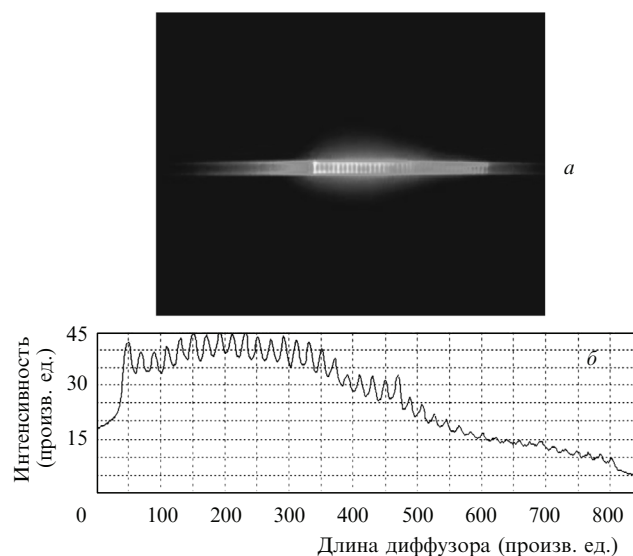


Рис.4. Фотография диффузора № 11 (а) и диаграмма распределения интегральной интенсивности света, рассеянного этим диффузором (б).

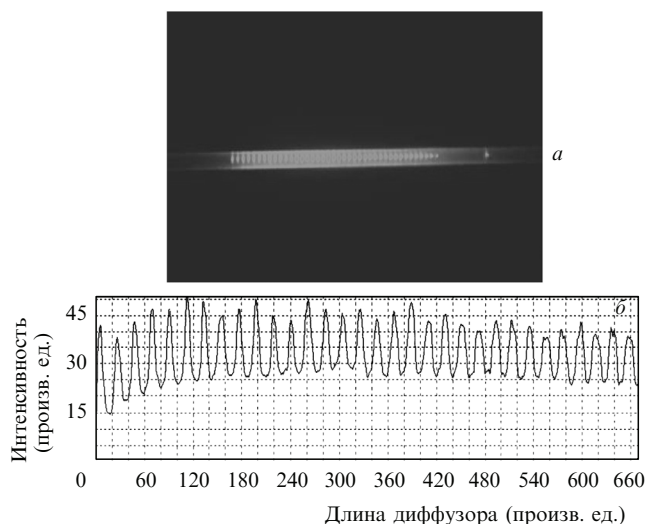


Рис. 5. Диффузор № 10 (а) и диаграмма распределения интенсивности света, рассеянного этим диффузором (б).

начальном этапе (первые пять точек диаграммы) объясняется перераспределением световых мод. Каждое отверстие часть взаимодействующих световых мод излучает вонве, а оставшуюся часть преобразует, меняя угол распространения. Таким образом, с каждым последующим отверстием (от № 1 к № 5) число взаимодействующих световых мод увеличивается за счет преобразованных мод. На отверстии № 5 число взаимодействующих мод достигает предельного значения, т. е., другими словами, в процессе рассеяния света каждым отверстием суммарный вклад дают пять отверстий справа (1.5 мм) и пять слева (1.5 мм).

Именно поэтому на начальной части диффузора идет заметное нарастание интенсивности излучаемого света, а на конечной – спад в пределах 20 % – 25 %. Необходимо отметить, что для ВС с кварцевой сердцевиной 400 мкм и $NA = 0.37$ для мод распространения высшего порядка минимальное расстояние между соседними отражениями составляет около 1.1 мм, для остальных мод это значение возрастает значительно.

При изготовлении методом абляции нескольких щелечек микроколлоидов, параллельных оси ВС, наблюдается снижение прочностных характеристик волокна. Такая конфигурация абляционных отверстий может приводить к формированию трещин даже при малой дозе облучения (200 импульсов на отверстие).

3. Заключение

Разработан метод получения диффузоров химическим травлением кварцевой сердцевины, позволяющий оптимизировать процессы подготовки и обработки кварцевого волокна с целью достижения однородно рассеивающих цилиндрических поверхностей. К недостатком такого типа диффузоров можно отнести их невысокие, по сравнению с полимерными ВС, прочностные характеристики на изгиб – критический радиус изгиба 5 см. Цилиндрические диффузоры, изготовленные химическим

методом, находят широкое применение в устройствах доставки лазерного излучения при проведении сеансов интерстициальной фотодинамической терапии внутренних органов и, особенно, при внутритканевой лазерно-индуцированной коагуляции. В таких устройствах кварцевое волокно с диффузором на дистальном конце длиной до 35 мм состыковывается с сапфировым игольчатым капилляром [7, 8]. Пороговое значение оптической прочности устройства доставки составляет не менее 30 Вт.

Разработана методика УФ микро сверления для производства цилиндрических диффузоров на дистальном конце стандартного ВС, состоящего из кварцевой сердцевины диаметром 200–600 мкм и полимерного покрытия. Внешний диаметр такого ВС диффузора не превышал 0.9 мм, длина от 5 до 30 мм. Отметим тот факт, что нарастание интенсивности эмиссионного света в изготовленных методом абляции диффузорах происходит достаточно резко на первом отверстии на длине в 1 мм. В отличие от других методов изготовления излучающей цилиндрической поверхности, этот метод дает явное преимущество в получении резкого контраста между облучаемой и остальной поверхностями. К преимуществам метода можно отнести и малую неравномерность (8 % – 10 %) излучаемой интенсивности света микроотверстиями на основной длине диффузора (5–30 мм). В качестве недостатка отметим невысокие прочностные характеристики диффузоров при многократных изгибающих усилиях. В этом случае по микроотверстиям развиваются микротрещины, приводящие к перераспределению рассеянных световых мод и, как следствие, ухудшению равномерности свечения.

Проведены испытания диффузоров, изготовленных различными методами, на средах, моделирующих биологические ткани, т.е. на биологических жидкостях, таких как эритроцитарная масса. Кроме того, проведены испытания на самих биологических тканях *in vitro*. Изготовленные диффузные рассеиватели для лазерного излучения в настоящее время проходят испытания в клинических условиях и используются для проведения сеансов ФДТ, гипертермии и лазерно-индуцированной коагуляции во многих клиниках Москвы и других городов России.

Работа выполнена при поддержке правительства Москвы в рамках программы «Разработка и практическое освоение в здравоохранении новых методов и средств профилактики, диагностики и лечения онкологических, инфекционных и других опасных заболеваний».

1. Тучин В.В. *Лазеры и волоконная оптика в биомедицинских исследованиях* (Саратов: изд-во Саратовского ун-та, 1998).
2. Taraz M., Loschenov V.B. *Proc. Int. Conf. ILLA* (Bulgaria 2003).
3. Mizeret J., Vanderbergh H.E. *Laser Surg. Med.*, **19**, 159 (1996).
4. Дианов Е.М. В кн. *Физическая энциклопедия* (М.: Советская энциклопедия, 1988, т. 1, с. 333).
5. Бутусов М.М., Галкин С.Л., Оротинский С.П., Пал Б.П. *Волоконная оптика и приборостроение* (Л.: Машиностроение, 1987).
6. Носов Ю.Р. *Оптоэлектроника* (М.: Радио и связь, 1989).
7. Шикунова И.А., Волков В.В., Курлов В.Н., Лощенов В.Б. *Альманах клинической медицины*, **17**, 152 (2008).
8. Шикунова И.А., Курлов В.Н., Классен Н.В. *Материаловедение*, **10**, 43 (2007).